

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

32

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
25. September 2003 (25.09.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 03/077935 A1(51) Internationale Patentklassifikation: A61K 38/05,  
38/55, 31/195, A61P 17/00Freie Universität Berlin, Uniklinikum Benjamin Fra, nklin,  
Fabeckstrasse 60-62, 14195 Berlin (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/02356

(72) Erfinder; und

(22) Internationales Anmeldedatum:  
7. März 2003 (07.03.2003)(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): FAUST, Jürgen  
[DE/DE]; Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg,  
Kurt-Mohes-Strasse 3, 06120 Halle (DE). LENDECKEL,  
Uwe [DE/DE]; Universität Magdeburg Inst. für Experim.  
Innere Me. dizin, Leipziger Strasse 44, 39120 Magdeburg  
(DE). REINHOLD, Dirk [DE/DE]; Universität Magde-  
burg Inst. f. Immunologie, Leipziger Strasse 44, 39120  
Magdeburg (DE). VETTER, Robert [DE/DE]; Leipziger  
Strasse 44, 39120 Magdeburg (DE).

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
102 11 555.9 15. März 2002 (15.03.2002) DE(74) Anwalt: KOEPE & PARTNER; Robert-Koch-Str. 1,  
80538 München (DE).(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): IMTM INSTITUT FÜR MEDIZINTECHNOLO-  
GIE MAGDEBURG GMBH [DE/DE]; Leipziger Strasse  
44, 39120 Magdeburg (DE).(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,  
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,  
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,  
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,  
SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,  
US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(71) Anmelder und

(72) Erfinder: ANSORGE, Siegfried [DE/DE]; Am Sport-  
platz 17, 39291 Hohenwarte (DE). GOLLNICK, Harald  
[DE/DE]; Leipziger Strasse 44, 39120 Magdeburg (DE).  
NEUBERT, Klaus [DE/DE]; Martin-Luther-Universität,  
Abt. Biochemie/Biotechnologie, Kurt-Mohes-Strasse 3,  
06120 Halle (DE). ZOUBOULIS, Christos, C. [DE/DE];(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: USE OF ENZYME INHIBITORS WITH AMINOPEPTIDASE N AND/OR DIPEPTIDYLPEPTIDASE IV ACTIVI-  
TIES AND PHARMACEUTICAL PREPARATIONS PRODUCED THEREFROM FOR THE THERAPY AND PREVENTION  
OF DERMATOLOGICAL DISEASES WITH SEBORRHOEIC HYPERPROLIFERATION AND ALTERED DIFFERENTIATION  
STATES(54) Bezeichnung: VERWENDUNG DER INHIBITOREN VON ENZYMEN MIT AKTIVITÄTEN DER AMINOPEPTIDASE  
N UND/ODER DER DIPEPTIDYLPEPTIDASE IV UND PHARMAZEUTISCHEN ZUBEREITUNGEN DARAUS ZUR THE-  
RAPIE UND PRÄVENTION DERMATOLOGISCHER ERKRANKUNGEN MIT SEBOZYTÄRER HYPERPROLIFERATION  
UND VERÄNDERTEN DIFFERENZIERUNGSZUSTÄNDEN(57) Abstract: The invention relates to a method for the inhibition of the DNA synthesis necessary for the proliferation of human  
sebaceous cells by the single or combined effect of inhibitors of alanylaminopeptidase (APN) and dipeptidylpeptidase IV (DP IV)  
expressed by said cells. DNA-synthesis (proliferation) of human sebaceous cells is inhibited by the administration of APN or/and  
DP IV in a dose-dependent manner. The invention is characterised in that the application of inhibitors of the above enzymes or  
corresponding preparations and dosage forms are suitable for the therapy and prevention of dermatological diseases with seborrhoeic  
proliferation and altered differentiation states.(57) Zusammenfassung: Die Erfindung beinhaltet ein Verfahren, zur Hemmung der für die Proliferation notwendigen DNA-Syn-  
these von humanen Sebozyten durch die alleinige oder gemeinsame Wirkung von Inhibitoren der von diesen Zellen exprimierten  
AlanylAminopeptidase (APN) und Dipéptidylpeptidase IV (DP IV). Die DNA-Synthese (Proliferation) humaner Sebozyten wird  
durch Gabe von Inhibitoren der APN oder/und der DP IV dosisabhängig gehemmt. Unsere Erfindung zeigt, dass zur Therapie und  
Prävention von dermatologischen Erkrankungen mit sebozytärer Hyperproliferation und veränderten Differenzierungszuständen die  
Applikation von Hemmstoffen der oben genannten Enzyme bzw. entsprechender Zubereitungen und Darreichungsformen daraus  
geeignet sind.

WO 03/077935 A1



eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.*

**Veröffentlicht:**

— mit internationalem Recherchenbericht

**Verwendung der Inhibitoren von Enzymen mit Aktivitäten der  
Aminopeptidase N und/oder der Dipeptidylpeptidase IV und  
pharmazeutischen Zubereitungen daraus zur Therapie und Prävention  
dermatologischer Erkrankungen mit sebozytärer Hyperproliferation und  
veränderten Differenzierungszuständen**

Die Erfindung beschreibt die Hemmung der für die Proliferation notwendigen DNA-Synthese von Sebozyten durch die Wirkung von Inhibitoren der Aminopeptidase N (APN, EC3.4.11.2, CD13) oder/und der Dipeptidylpeptidase IV (DP IV, EC 3.4.14.5, CD26) im Ergebnis der einzelnen, simultanen oder zeitlich unmittelbar aufeinanderfolgenden Applikation von jeweils spezifischen Inhibitoren dieser Enzyme oder Enzymen gleicher Substratspezifität (APN- oder/und DP IV-analoge Enzymaktivität) auf der Basis von Aminosäurederivaten, Peptiden oder Peptidderivaten, durch welche die Proliferation (DNA-Synthese) von Sebozyten supprimiert wird.

Eine Reihe dermatologischer Erkrankungen gehen mit sebozytärer Hyperproliferation und veränderten Differenzierungszuständen einher. Zu ihnen gehören sowohl benigne follikuläre Hyperproliferationszustände (Akne, akneiforme follikuläre Reaktionen, Steatocystoma multiplex, Talgdrüsen-Naevi, senile Talgdrüsenhypertrophie, Seborrhoe der Haut und Haare) als auch maligne follikuläre Hyperproliferationszustände (Mischtumoren, Sebaceome, Talgdrüsen-Tumoren, Talgdrüsen-CA).

Peptidasen wie die Dipeptidylpeptidase IV und die Aminopeptidase N oder ähnlich wirkende Enzyme sind für die Regulation bzw. Modulation von Wechselwirkungen zwischen Zellen besonders interessant, da sie u. a. als Ektoenzyme in der Plasmamembran der Zellen lokalisiert sind, Interaktionen mit anderen extrazellulären Strukturen eingehen, peptiderge Botenstoffe durch enzymkatalysierte Hydrolyse aktivieren bzw. inaktivieren und dadurch wichtig für die Zell-Zell-

Kommunikation sind [Yaron A, et al.: Proline-dependent structural and biological properties of peptides and proteins. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 1993;28:31-81; Vanhoof G, et al.: Proline motifs in peptides and their biological processing. *FASEB J* 1995;9:736-744].

Es ist gezeigt worden, dass im Prozess der Aktivierung und klonalen Expansion von Immunzellen, insbesondere von T-Lymphozyten, membranständige Peptidasen wie DP IV oder APN eine Schlüsselrolle spielen [Fleischer B: CD26 a surface protease involved in T-cell activation. *Immunology Today* 1994; 15:180-184; Lendeckel U et al.: Role of alanyl aminopeptidase in growth and function of human T cells. *International Journal of Molecular Medicine* 1999; 4:17-27; Riemann D et al.: CD13 - not just a marker in leukemia typing. *Immunology Today* 1999; 20:83-88]. Verschiedene Funktionen Mitogen-stimulierter mononukleärer Zellen (MNZ) oder angereicherter T-Lymphozyten wie DNA-Synthese, Produktion und Sekretion von immunstimulierenden Zytokinen (IL-2, IL-6, IL-12, IFN- $\gamma$ ) und Helferfunktionen für B-Zellen (IgG- und IgM-Synthese) können in Gegenwart von spezifischen Inhibitoren der DP IV oder der APN gehemmt werden [Schön E et al.: The dipeptidyl peptidase IV, a membrane enzyme involved in the proliferation of T lymphocytes. *Biomed. Biochim. Acta* 1985; 2: K9-K15; Schön E et al.: The role of dipeptidyl peptidase IV in human T lymphocyte activation. Inhibitors and antibodies against dipeptidyl peptidase IV suppress lymphocyte proliferation and immunoglobulin synthesis in vitro. *Eur. J. Immunol.* 1987; 17: 1821-1826; Reinhold D et al.: Inhibitors of dipeptidyl peptidase IV induce secretion of transforming growth factor  $\beta$ 1 in PWM-stimulated PBMNC and T cells. *Immunology* 1997; 91: 354-360; Lendeckel U et al.: Induction of the membrane alanyl aminopeptidase gene and surface expression in human T-cells by mitogenic activation. *Biochem. J.* 1996; 319: 817-823; Kähne T et al.: Dipeptidyl peptidase IV: A cell surface peptidase involved in regulating T cell growth (Review). *Int. J. Mol. Med.* 1999; 4: 3-15; Lendeckel U et al.: Role of alanyl aminopeptidase in growth and function of human T cells (Review). *Int. J. Mol. Med.* 1999; 4: 17-27]. Es ist bereits bekannt, daß die Behandlung von Autoimmunerkrankungen und Transplantatabstoßung

durch Hemmung der auf Immunzellen lokalisierten Dipeptidylpeptidase IV mit Hilfe von synthetischen Inhibitoren möglich ist (z. B. EP764151 A1, WO9529691, EP731789 A1, EP528858).

Der Erfindung liegt der überraschende Befund zugrunde, dass die einzelne oder gleichzeitige Wirkung von Inhibitoren der auf bzw. in Sebozyten exprimierten Dipeptidylpeptidase IV/CD26 und Aminopeptidase N/CD13 oder Enzyme gleicher Substratspezifität (APN- oder/und DP IV-analoge Enzymaktivität), die Proliferation (DNA-Synthese) dieser Zellen hemmt.

Unsere Erfindung zeigt, dass zur Therapie und zur Prävention von dermatologischen Erkrankungen mit sebozytärer Hyperproliferation und veränderten Differenzierungszuständen (benigne follikuläre Hyperproliferationszustände wie Akne, akneiforme follikuläre Reaktionen, Steatocystoma multiplex, Talgdrüsen-Naevi, senile Talgdrüsenhypertrophie, Seborrhoe der Haut und Haare als auch maligne follikuläre Hyperproliferationszustände wie Mischtumoren, Sebaceome, Talgdrüsen-Tumoren, Talgdrüsen-CA), für deren Entstehung die Proliferation von Sebozyten eine zentrale Bedeutung hat, die einzelne oder gleichzeitige Applikation von Hemmstoffen der DP IV und der APN oder Enzymen gleicher Substratspezifität (APN- oder/und DP IV-analoge Enzymaktivität) bzw. entsprechender Zubereitungen und Darreichungsformen daraus geeignet sind.

Im einzelnen liegen der Erfindung die Befunde zugrunde, dass die DNA-Synthese von Sebozyten durch die Gabe von Inhibitoren der Dipeptidylpeptidase IV oder/und der Aminopeptidase N signifikant inhibiert wird.

Die oben genannten Erkrankungen werden bisher topisch und/oder systemisch mit Antibiotika und/oder antiproliferativen und differenzierenden Substanzen (Antiandrogenen, 13-cis-Retinsäure u. a) behandelt. Insbesondere bei der systemischen Anwendung treten häufig unerwünschte Nebenwirkungen auf. Dies

sind u. a. Teratogenität, Lipidstoffwechselstörungen, psychoreaktive Erscheinungen, gastrointestinale Beschwerden sowie muco-cutane irritative Reaktionen.

Der Einsatz von DP IV- oder/und APN-Inhibitoren würde bei den genannten Erkrankungen eine gänzlich neuartige, vorraussichtlich sehr effektive, möglicherweise kostengünstige Therapieform und einen wertvollen alternativen Bestandteil der bestehenden Therapiekonzepte darstellen.

Die erfindungsgemäß applizierten Inhibitoren der Dipeptidylpeptidase IV oder/und der Aminopeptidase N oder Enzymen gleicher Substratspezifität (APN- oder/und DP IV-analoge Enzymaktivität) können in pharmazeutisch anwendbaren Formulierungskomplexen als Inhibitoren, Substrate, Pseudosubstrate, inhibitorisch wirkende Peptide und Peptidderivate sowie als Antikörper dieser Enzyme zur Anwendung kommen.

Bevorzugte Effektoren sind beispielsweise für die DP IV Xaa-Pro-Dipeptide, entsprechende Derivate, vorzugsweise Dipeptidphosphonsäure-diarylester und deren Salze, Xaa-Xaa-(Trp)-Pro-(Xaa)<sub>n</sub>-Peptide (n=0-10), entsprechende Derivate und deren Salze bzw. Aminosäure (Xaa)-amide, entsprechende Derivate und deren Salze, wobei Xaa eine  $\alpha$ -Aminosäure/Iminosäure bzw. ein  $\alpha$ -Aminosäurederivat/Iminosäurederivat, vorzugsweise N<sup>ε</sup>-4-Nitrobenzyl-oxycarbonyl-L-Lysin, L-Prolin, L-Tryptophan, L-Isoleucin, L-Valin ist und als Amidstruktur cyclische Amine, z.B. Pyrrolidin, Piperidin, Thiazolidin und deren Derivate. Derartige Verbindungen und deren Herstellung wurden in einem früheren Patent beschrieben (K. Neubert et al. DD296075A5). Bevorzugte Inhibitoren für die Alanyl-Aminopeptidase sind Bestatin (Ubenimex), Actinonin, Probestin, Phebestin, RB3014 oder Leuhistin.

Die Inhibitoren werden simultan mit bekannten Trägerstoffen verabreicht. Die Verabreichung erfolgt einerseits als topische Applikation in Form von z.B. Cremes, Salben, Pasten, Gelen, Lösungen, Sprays, Lipo- und Nanosomen,

Schüttelmixturen, Hydrokolloidverbänden, Pflaster und ähnliche neue Trägersubstrate, Jet-Injektion bzw. anderen dermatologischen Grundlagen/Vehikeln einschließlich instillativer Applikation und andererseits als systemische Applikation

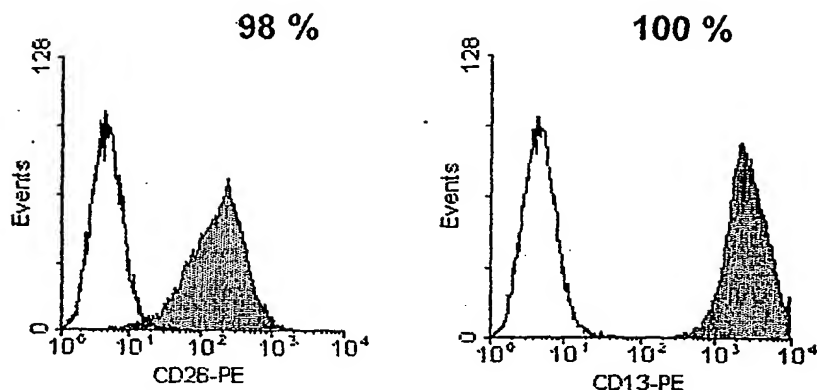
zur oralen, transdermalen, intravenösen, subcutanen, intracutanen, intramuskulären Anwendung in geeigneten Rezepturen bzw. in geeigneter Galenik.

### Ausführungsbeispiel 1

#### **Inhibierung der DNA-Synthese der immortalisierten humanen Sebozytenzelllinie SZ95 durch Inkubation mit synthetischen Inhibitoren der DP IV oder/und der APN**

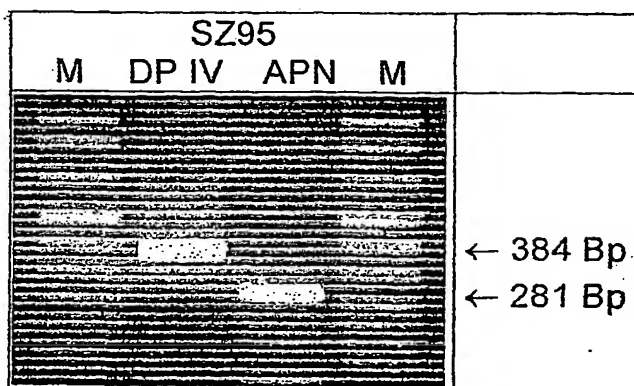
Unsere Untersuchungen zeigen, dass die DNA-Synthese der immortalisierten humanen Sebozytenzelllinie SZ95 (Zouboulis C.C. et al: Establishment and characterization of an immortalized human sebaceous gland cell line (SZ95). J. Invest. Dermatol. 1999, 113: 1011-1020) durch die Administration von Inhibitoren der DP IV (Lys[Z(NO<sub>2</sub>)]-thiazolidid) oder/und der APN (Actinonin) dosisabhängig gehemmt wird.

Die humane Sebozytenzelllinie SZ95, welche als Zellmodell für die Akne akzeptiert ist, exprimiert stark DP IV und APN (Abb. 1). Die Enzymaktivität der DP IV von vitalen Zellen beträgt  $38 \pm 18$  pkat/10<sup>6</sup> Zellen, die der APN beträgt  $262 \pm 58$  pkat/10<sup>6</sup> Zellen (n = 3). Entsprechend ist die mRNA von APN und DP IV auf diesen Zellen nachweisbar (Abb. 2).



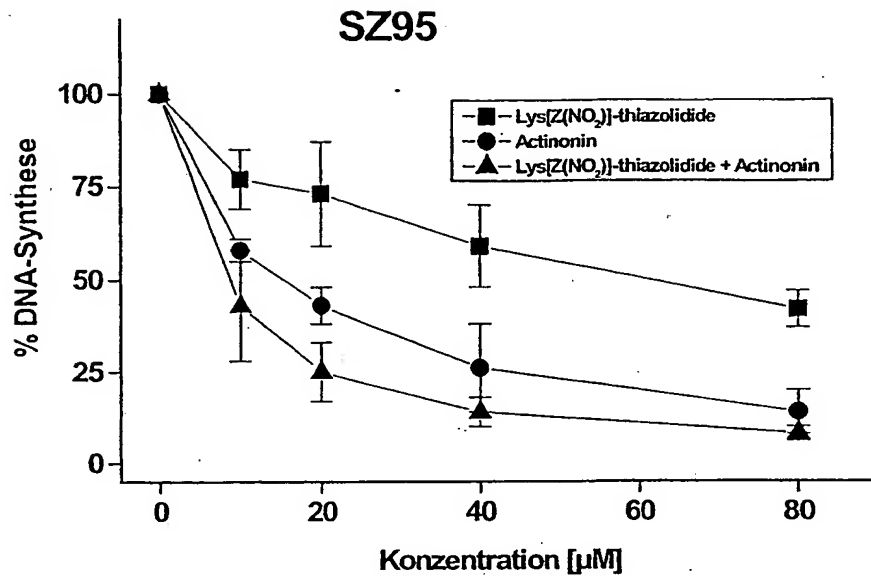
**Abb. 1:** Durchflußzytometrischer Nachweis der Expression von DP IV (CD26) und APN (CD13) auf SZ95-Zellen

SZ95-Zellen wurden 48 h mit den oben genannten Inhibitoren inkubiert und anschließend über die Messung der  $^3\text{[H]}$ -Thymidin-Inkorporation die DNA-Synthese bestimmt, wie bei Reinhold et al. beschrieben (Reinhold D et al.: Inhibitors of dipeptidyl peptidase IV induce secretion of transforming growth factor  $\beta 1$  in PWM-stimulated PBMNC and T cells. Immunology 1997; 91: 354-360). Abbildung 2 zeigt die dosisabhängige Hemmung der DNA-Synthese.



**Abb. 2:** Nachweis der mRNA-Expression von DP IV (CD26) und APN (CD13) auf SZ95-Zellen mittels RT-PCR





**Abb. 3:** Dosisabhängiger Effekt von Inhibitoren der DP IV (Lys[Z(NO<sub>2</sub>)]-thiazolidid) und der Aminopeptidase N (Actinonin) auf die DNA-Synthese humaner SZ95-Sebozyten.

Die Zellen wurden über 48 Stunden mit den angegebenen Konzentrationen der Inhibitoren inkubiert. Anschließend wurde dem Kulturmedium <sup>3</sup>[H]-Methyl-Thymidin zugesetzt und nach weiteren 6 Stunden die in die DNA eingebaute Menge an <sup>3</sup>[H]-Thymidin gemessen.

### Patentansprüche

1. Verwendung von Inhibitoren der Dipeptidylpeptidase IV (DP IV) sowie von Enzymen mit gleicher Substratspezifität (DP IV-analoge Enzymaktivität) oder/und von Inhibitoren der Alanyl-Aminopeptidase (Aminopeptidase N, APN) bzw. Enzymen gleicher Substratspezifität (APN-analoge Enzymaktivität) zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen zur Hemmung der Proliferation (DNA-Synthese) humaner Sebozyten.
2. Verwendung nach Anspruch 1, worin die Inhibitoren der DP IV Xaa-Pro-Dipeptide (Xaa =  $\alpha$ -Aminosäure bzw. seitenkettengeschütztes Derivat), entsprechende Derivate, vorzugsweise Dipeptidphosphonsäurediarylester, Dipeptidboronsäuren (z.B. Pro-boro-Pro) und deren Salze, Xaa-Xaa-(Trp)-Pro-(Xaa)<sub>n</sub>-Peptide (Xaa =  $\alpha$ -Aminosäure, n = 0 bis 10), entsprechende Derivate und deren Salze, Aminosäure (Xaa)-amide, entsprechende Derivate und deren Salze, wobei Xaa eine  $\alpha$ -Aminosäure bzw. ein seitenkettengeschütztes Derivat, vorzugsweise N<sup>ε</sup>-4-Nitrobenzyloxycarbonyl-L-Lysin, L-Isoleucin, L-Valin, L-Tryptophan, L-Prolin ist und als Amidstruktur cyclische Amine, z.B. Pyrrolidin, Piperidin, Thiazolidin und deren Derivate fungieren, Tryptophan-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-carbonsäurederivate (TSL) und/oder (2S,2S',2S'')-2-[2'-[2''-amino-3'''-(indol-3'''-yl)-1'''-oxopropyl]-1',2',3',4'-tetrahydro-6'8'-dihydroxy-7-methoxyisochinol-3-yl-carbonyl-amino]-4-hydromethyl-5-hydropentansäure (TMC-2A) sind.
3. Verwendung nach Anspruch 1, worin Aminosäureamide, z.B. N<sup>ε</sup>-4-Nitrobenzyloxycarbonyl-L-Lysin-thiazolidid, -pyrrolidid und -piperidid sowie das entsprechende 2-Cyanothiazolidid-, 2-Cyanopyrrolidid- und 2-Cyanopiperidid-derivat als DP IV-Inhibitoren eingesetzt werden.
4. Verwendung nach Anspruch 1, wobei als Inhibitoren der APN Actinonin, Leuhistin, Phebestin, Amastatin, Bestatin, Probestin,  $\beta$ -Aminothiolen,  $\alpha$ -Aminophosphinsäuren,  $\alpha$ -Aminophosphinsäurederivate, vorzugsweise D-Phe- $\Psi$ PO(OH)-CH<sub>2</sub>]-Phe-Phe und deren Salze fungieren.

5. Verwendung von Inhibitorkombinationen nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen zur Vorbeugung und Therapie von sowohl benignen follikulären Hyperproliferationszuständen (Akne, akneiforme follikuläre Reaktionen, Steatocystoma multiplex, Talgdrüsen-Naevi, senile Talgdrüsenhypertrophie, Seborrhoe der Haut und Haare, SAHA-Syndrom [Seborrhoe, Akne, Hirsutismus, Alopecie]) als auch malignen follikulären Hyperproliferationszuständen (Mischtumoren, Sebaceome, Nävus sebaceus mit maligner Entwicklung, Talgdrüsen-Tumoren, Talgdrüsen-CA).
6. Verwendung von Inhibitoren der Dipeptidylpeptidase IV (DP IV) sowie von Enzymen mit gleicher Substratspezifität (DP IV-analoge Enzymaktivität) oder/und von Inhibitoren der Alanyl-Aminopeptidase (Aminopeptidase N, APN) bzw. Enzymen gleicher Substratspezifität (APN-analoge Enzymaktivität) zur Hemmung der Proliferation (DNA-Synthese) humaner Sebozyten.
7. Verwendung nach Anspruch 6, worin die Inhibitoren der DP IV Xaa-Pro-Dipeptide (Xaa =  $\alpha$ -Aminosäure bzw. seitenkettengeschütztes Derivat), entsprechende Derivate, vorzugsweise Dipeptidphosphonsäurediarylester, Dipeptidboronsäuren (z.B. Pro-boro-Pro) und deren Salze, Xaa-Xaa-(Trp)-Pro-(Xaa)<sub>n</sub>-Peptide (Xaa =  $\alpha$ -Aminosäure, n = 0-10), entsprechende Derivate und deren Salze, Aminosäure (Xaa)-amide, entsprechende Derivate und deren Salze, wobei Xaa eine  $\alpha$ -Aminosäure bzw. ein seitenkettengeschütztes Derivat, vorzugsweise N<sup>ε</sup>-4-Nitrobenzyloxycarbonyl-L-Lysin, L-Isoleucin, L-Valin, L-Tryptophan, L-Prolin ist und als Amidstruktur cyclische Amine, z.B. Pyrrolidin, Piperidin, Thiazolidin und deren Derivate fungieren, Tryptophan-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-carbonsäurederivate (TSL) und/oder (2S,2S',2S'')-2-[2'-[2''-amino-3'''-(indol-3'''-yl)-1''-oxopropyl]-1',2',3',4'-tetrahydro-6'8'-dihydroxy-7-methoxyisochinol-3-yl-carbonylamino]-4-hydromethyl-5-hydropentansäure (TMC-2A) sind.
8. Verwendung nach Anspruch 6, worin Aminosäureamide, z.B. N<sup>ε</sup>-4-Nitrobenzyloxy-carbonyl-L-Lysin-thiazolidid, -pyrrolidid und -piperidid sowie das entsprechende 2-Cyanothiazolidid-, 2-Cyanopyrrolidid- und 2-Cyanopiperidid-derivat als DP IV-Inhibitoren eingesetzt werden.

9. Verwendung nach Anspruch 6, wobei als Inhibitoren der APN Actinonin, Leuhistin, Phebestin, Amastatin, Bestatin, Probestin,  $\beta$ -Aminothiole,  $\alpha$ -Aminophosphinsäuren,  $\alpha$ -Aminophosphinsäurederivate, vorzugsweise D-Phe- $\Psi$ PO(OH)-CH<sub>2</sub>-Phe-Phe und deren Salze fungieren.
10. Verwendung von Inhibitorkombinationen nach einem der Ansprüche 6 bis 9 zur Vorbeugung und Therapie von sowohl benignen follikulären Hyperproliferationszuständen (Akne, akneiforme follikuläre Reaktionen, Steatocystoma multiplex, Talgdrüsen-Naevi, senile Talgdrüsenhypertrophie, Seborrhoe der Haut und Haare, SAHA-Syndrom [Seborrhoe, Akne, Hirsutismus, Alopecie]) als auch malignen follikulären Hyperproliferationszuständen (Mischtumoren, Sebaceome, Nävus sebaceus mit maligner Entwicklung, Talgdrüsen-Tumoren, Talgdrüsen-CA).
11. Verfahren zur Hemmung der Proliferation (DNA-Synthese) humaner Sebozyten unter Einschluß der ein- oder mehrmaligen Verabreichung einer pharmazeutischen Zubereitung an einen Patienten mit entsprechendem Krankheitsbild, umfassend die Verabreichung von Inhibitoren der Dipeptidylpeptidase IV (DP IV) sowie von Enzymen mit gleicher Substratspezifität (DP IV-analoge Enzymaktivität) oder/und von Inhibitoren der Alanyl-Amino-peptidase (Amino-peptidase N, APN) bzw. Enzymen gleicher Substratspezifität (APN-analoge Enzymaktivität).
12. Verfahren nach Anspruch 11, worin die Inhibitoren der DP IV Xaa-Pro-Dipeptide (Xaa =  $\alpha$ -Aminosäure bzw. seitenkettengeschütztes Derivat), entsprechende Derivate, vorzugsweise Dipeptidphosphonsäurediarylester, Dipeptidboronsäuren (z.B. Pro-boro-Pro) und deren Salze, Xaa-Xaa-(Trp)-Pro-(Xaa)<sub>n</sub>-Peptide (Xaa =  $\alpha$ -Aminosäure, n = 0-10), entsprechende Derivate und deren Salze, Aminosäure (Xaa)-amide, entsprechende Derivate und deren Salze, wobei Xaa eine  $\alpha$ -Aminosäure bzw. ein seitenkettengeschütztes Derivat, vorzugsweise N<sup>ε</sup>-4-Nitrobenzyloxycarbonyl-L-Lysin, L-Isoleucin, L-Valin, L-Tryptophan, L-Prolin ist und als Amidstruktur cyclische Amine, z.B. Pyrrolidin, Piperidin, Thiazolidin und deren Derivate fungieren, Tryptophan-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-carbonsäure-derivate (TSL) und/oder (2S,2S',2S'')-2-[2'-[2''-amino-3'''-(indol-3'''-yl)-1''-oxopropyl]-1',2',3',4'-tetrahydro-6'8'-dihydroxy-7-methoxyisochinol-3-yl-carbonyl-amino]-4-hydromethyl-5-hydropentansäure (TMC-2A) sind.

13. Verfahren nach Anspruch 11, worin Aminosäureamide, z.B. N<sup>ε</sup>-4-Nitrobenzyloxy-carbonyl-L-Lysin-thiazolidid, -pyrrolidid und -piperidid sowie das entsprechende 2-Cyanothiazolidid-, 2-Cyanopyrrolidid- und 2-Cyanopiperidid-derivat als DP IV-Inhibitoren eingesetzt werden.
14. Verfahren nach Anspruch 11, wobei als Inhibitoren der APN Actinonin, Leuhistin, Phebestin, Amastatin, Bestatin, Probestin, β-Aminothiolo, α-Aminophosphinsäuren, α-Aminophosphinsäurederivate, vorzugsweise D-Phe-ΨPO(OH)-CH<sub>2</sub>]-Phe-Phe und deren Salze fungieren.
15. Verfahren nach einem der Ansprüche 11 bis 14 zur Vorbeugung und Therapie von sowohl benignen follikulären Hyperproliferationszuständen (Akne, akneiforme follikuläre Reaktionen, Steatocystoma multiplex, Talgdrüsen-Naevi, senile Talgdrüsenhypertrophie, Seborrhöe der Haut und Haare, SAHA-Syndrom [Seborrhoe, Akne, Hirsutismus, Alopecie]) als auch malignen follikulären Hyperproliferationszuständen (Mischtumoren, Sebaceome, Nävus sebaceus mit maligner Entwicklung, Talgdrüsen-Tumoren, Talgdrüsen-CA) bei Patienten unter Einschluß der einmaligen oder mehrmaligen Verabreichung einer pharmazeutischen Zubereitung mit einem oder mehreren Inhibitoren der DP IV und/oder APN.
16. Pharmazeutische Zubereitungen, umfassend Inhibitoren der Dipeptidylpeptidase IV (DP IV) oder DP IV-analoger Enzymaktivität oder/und Inhibitoren der Alanyl-Amino-peptidase (Amino-peptidase N, APN) bzw. Enzyme gleicher Substratspezifität (APN-analoge Enzymaktivität und in Kombination mit an sich bekannten Träger-, Zusatz- und/oder Hilfsstoffen).
17. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 16, umfassend als Inhibitoren der DP IV Xaa-Pro-Dipeptide (Xaa = α-Aminosäure bzw. seitenketten-geschützte Derivate), entsprechende Derivate, vorzugsweise Dipeptidphosphonsäurediarylester und deren Salze, Xaa-Xaa-(Trp)-Pro-(Xaa)<sub>n</sub>-Peptide (Xaa = α-Aminosäuren, n=0-10), entsprechende Derivate und deren Salze bzw. Aminosäure (Xaa)-amide, entsprechende Derivate und deren Salze, wobei Xaa eine α-Aminosäure bzw. seitenkettengeschütztes Derivat, vorzugsweise N<sup>ε</sup>-4-

Nitrobenzyloxycarbonyl-L-Lysin, L-Isoleucin, L-Valin, L-Tryptophan, L-Prolin ist und als Amidstruktur cyclische Amine, z.B. Pyrrolidin, Piperidin, Thiazolidin und deren Derivate fungieren, Tryptophan-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-carbonsäure-derivate (TSL) und/oder (2S,2S',2S'')-2-[2'-[2''-amino-3'''-(indol-3'''-yl)-1'''-oxopropyl]-1',2',3',4'-tetrahydro-6'8'-dihydroxy-7-methoxyisochinol-3-yl-carbonylamino]-4-hydromethyl-5-hydropentansäure (TMC-2A).

18. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 16, umfassend als Inhibitoren der DP IV Aminosäureamide, z.B. N<sup>ε</sup>-4-Nitrobenzyloxy-carbonyl-L-Lysin-thiazolidid, -pyrrolidid und -piperidid sowie das entsprechende 2-Cyanothiazolidid-, 2-Cyanopyrrolidid- und 2-Cyanopiperididderivat.
19. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 16 umfassend als Inhibitoren der APN Actinoin, Leuhistin, Phebestin, Amastin, Bestatin, Probestin, β-Aminothiole, α-Aminophosphinsäuren, α-Aminophosphinsäurederivate, bevorzugt D-Phe-ψ[PO(OH)-CH<sub>2</sub>]-Phe-Phe und deren Salze.
20. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der Ansprüche 16 bis 19, umfassend zwei oder mehrere der Inhibitoren der DP IV bzw. DP IV-analoger Enzymaktivität oder/und der APN bzw. APN-analoger Enzymaktivität in räumlich getrennter Formulierung in Kombination mit an sich bekannten Träger-, Hilfs- und/oder Zusatzstoffen zur gleichzeitigen oder zeitlich unmittelbar aufeinanderfolgenden Verabreichung mit dem Ziel einer gemeinsamen Wirkung.
21. Pharmazeutische Zubereitung gemäß Ansprüche 16 bis 20 für die systemische Anwendung zur oralen, transdermalen, intravenösen, subcutanen, intracutanen, intramuskulären, rektalen, vaginalen, sublingualen Applikation zusammen mit an sich bekannten Träger-, Hilfs- und/oder Zusatzstoffen.
22. Pharmazeutische Zubereitung gemäß Ansprüchen 16 bis 20 für die topische Anwendung in Form von z.B. Cremes, Salben, Pasten, Gelen, Lösungen, Sprays, Lipo- bzw. Nanosomen, Schüttelmixturen, Hydrokolloidverbänden bzw. anderen dermatologischen Grundlagen/ Vehikeln, einschließlich instillativer Applikation.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.  
PCT/EP 03/02356

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K38/05 A61K38/55 A61K31/195 A61P17/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, WPI Data, PAJ, EMBASE, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 02 053170 A (ANSORGE SIEGFRIED ;LENDECKEL UWE (DE); NEUBERT KLAUS (DE); REINHOL) 11 July 2002 (2002-07-11) claims 1,13,15-18,22,23; table 1	1-22
X	DE 198 26 972 A (ANSORGE SIEGFRIED ;UNIV HALLE WITTENBERG (DE); UNIV MAGDEBURG TECH) 23 December 1999 (1999-12-23)  claims 1-10; table 2	1-3,5-8, 10-13, 15-18, 21,22
X	DE 100 25 464 A (INST MEDIZINTECHNOLOGIE MAGDEB) 6 December 2001 (2001-12-06) claims 7-13	16-22
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 June 2003

Date of mailing of the international search report

30/06/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Winger, R

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 03/02356

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	AUGUSTYNS K ET AL: "The unique properties of dipeptidyl-peptidase IV (DPP IV/CD26) and the therapeutic potential of DPP IV inhibitors." CURRENT MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 6, no. 4, April 1999 (1999-04), pages 311-327, XP000870290 ISSN: 0929-8673 page 314, paragraph 3 -page 317, paragraph 2; figure 4	16-18
X	SHIMAZAWA R ET AL: "NOVEL SMALL MOLECULE NONPEPTIDE AMINOPEPTIDASE N INHIBITORS WITH A CYCLIC IMIDE SKELETON" JOURNAL OF ENZYME INHIBITION, NEW YORK, NY, US, vol. 14, no. 4, 1999, pages 259-275, XP001018772 page 262, paragraph 3 -page 271, paragraph 3	16,19



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

EP03/02356

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
  
subjects that have not been searched. This also applies to cases where the claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or where the applicant submits new claims in the course of the procedure under PCT Chapter II.
2. ☒ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

See complementary sheet in continuation PCT/ISA/ 210

3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Although Claims 6-15 relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out on the basis of the alleged effects of the compounds.

Continuation of I.2

Claims: 1, 6, 11, 16, 20-22 (in part)

The current Claims 1, 6, 11, 16 and 20-22 relate to compounds characterized by a desirable characteristic or property, namely the inhibition of DP IV and of enzymes of the same substrate specificity and the inhibition of APN and of enzymes of the same substrate specificity.

The claims therefore encompass all compounds that have this characteristic or property, or the use of all these compounds, but the application provides support by the description (PCT Article 5) for only a limited number of such compounds. In the present case the claims lack the proper support and the application lacks the requisite disclosure to such an extent that it appears impossible to carry out a meaningful search covering the entire range of protection sought. Moreover, the claims also lack the requisite clarity (PCT Article 6) since they attempt to define the product in terms of the desired result. This lack of clarity too is such that it is impossible to carry out a meaningful search covering the entire scope of protection sought. Therefore, the search was directed to the parts of the claims that appear to be clear, supported or disclosed in the above sense, that is the parts concerning the inhibitors indicated in Claims 2-4.

The applicant is advised that claims or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established normally cannot be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority the EPO generally will not carry out a preliminary examination for

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/02356

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 02053170	A	11-07-2002	DE	10100052 A1	11-07-2002
			DE	10102392 A1	14-08-2002
			DE	10155093 A1	12-06-2003
			WO	02053170 A2	11-07-2002
DE 19826972	A	23-12-1999	DE	19826972 A1	23-12-1999
DE 10025464	A	06-12-2001	DE	10025464 A1	06-12-2001
			AU	6747501 A	03-12-2001
			WO	0189569 A1	29-11-2001
			EP	1289559 A1	12-03-2003

PCT/EP 03/02356

Formblatt PCT/ISA/210 (Blatt 2) (Juli 1992)

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationale Patente

PCT/EP 03/02356

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>AUGUSTYNS K ET AL: "The unique properties of dipeptidyl-peptidase IV (DPP IV/CD26) and the therapeutic potential of DPP IV inhibitors."</p> <p>CURRENT MEDICINAL CHEMISTRY, Bd. 6, Nr. 4, April 1999 (1999-04), Seiten 311-327, XP000870290 ISSN: 0929-8673 Seite 314, Absatz 3 -Seite 317, Absatz 2; Abbildung 4</p>	16-18
X	<p>SHIMAZAWA R ET AL: "NOVEL SMALL MOLECULE NONPEPTIDE AMINOPEPTIDASE N INHIBITORS WITH A CYCLIC IMIDE SKELETON"</p> <p>JOURNAL OF ENZYME INHIBITION, NEW YORK, NY, US, Bd. 14, Nr. 4, 1999, Seiten 259-275, XP001018772 Seite 262, Absatz 3 -Seite 271, Absatz 3</p>	16,19

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP 03/02356

## Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr.   
 weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich  
  
Obwohl die Ansprüche 6-15 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindungen.
2. ☒ Ansprüche Nr. 1,6,11,16,20-22 (teilweise)  
 weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich  
 siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
3. ☐ Ansprüche Nr.   
 weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

## Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.   
 1
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

Fortsetzung von Feld I.2

Ansprüche Nr.: 1,6,11,16,20-22 (teilweise)

Die geltenden Patentansprüche 1, 6, 11, 16 und 20-22 beziehen sich auf Verbindungen, jeweils charakterisiert durch eine erstrebenswerte Eigenheit oder Eigenschaft, nämlich der Inhibition von DP IV sowie von Enzymen mit gleicher Substratspezifität bzw. der Inhibition von APN sowie von Enzymen mit gleicher Substratspezifität.

Die Patentansprüche umfassen daher alle Verbindungen bzw. die Verwendung all dieser Verbindungen, die diese Eigenheit oder Eigenschaft aufweisen, wohingegen die Patentanmeldung Stütze durch die Beschreibung im Sinne von Art. 5 PCT nur für eine begrenzte Zahl solcher Verbindungen liefert. Im vorliegenden Fall fehlen den Patentansprüchen die entsprechende Stütze bzw. der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Desungeachtet fehlt den Patentansprüchen auch die in Art. 6 PCT geforderte Klarheit, nachdem in ihnen versucht wird, die Verbindung über das jeweils erstrebte Ergebnis zu definieren. Auch dieser Mangel an Klarheit ist dergestalt, daß er eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich macht. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche im o.a. Sinne als klar, gestützt oder offenbart erscheinen, nämlich die Teile betreffend die Inhibitoren der Ansprüche 2-4.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Patentzeichen

PCT/EP 03/02356

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 02053170	A	11-07-2002	DE 10100052 A1	11-07-2002
			DE 10102392 A1	14-08-2002
			DE 10155093 A1	12-06-2003
			WO 02053170 A2	11-07-2002
DE 19826972	A	23-12-1999	DE 19826972 A1	23-12-1999
DE 10025464	A	06-12-2001	DE 10025464 A1	06-12-2001
			AU 6747501 A	03-12-2001
			WO 0189569 A1	29-11-2001
			EP 1289559 A1	12-03-2003